

JULKAISTU NUMEROSSA 3/2016

TEEMAT

# Luonto on lääkekehityksen aarreaitta

*Pia Vuorela, Adyary Fallarero / Kirjoitettu 30.8.2016 / Julkaistu 4.10.2016*

Kasvit kuuluvat perinnelääkintään kaikissa kulttuureissa. Ensimmäinen lääkekäyttöön tarkoitettu puhdasaine oli vuonna 1804 oopiumunikosta eristetty morfiini. Nykyisistä lääkeaineista noin 40 % on luonnosta peräisin. Luonnonaineista eristetyt yhdisteet toimivat lääkkeinä joko sellaisenaan, rakenteeltaan muokattuna tai synteettisten yhdisteiden malleina.

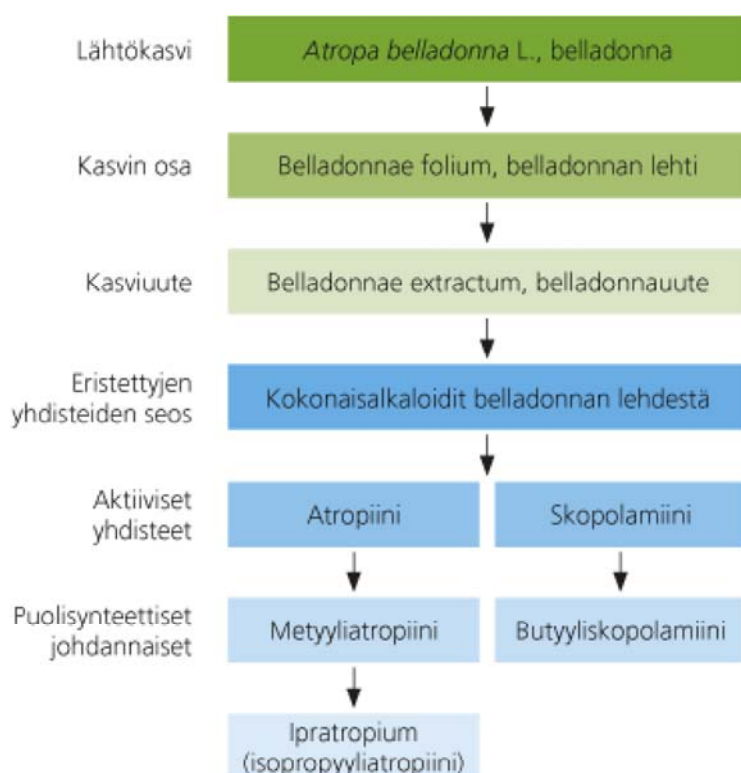
Ei tiedetä, koska tai missä ihmiset ryhtyivät käyttämään kasveja lääkintään. Lääkekasvien siitepölyä on löytynyt 40 000 vuotta vanhoista haudoista Irakissa. Länsimaisen lääketieteen juuret ovat Egyptissä ja Mesopotamiassa. Georg Ebersin Luxorista vuonna 1873 löytämä papyrus sisältää

Monet antiikin teokset kuvaavat, kuinka kasveja, eläimiä ja jopa mineraaleja käytettiin lääkkeinä. Dioskorides kirjoitti noin vuonna 77 Peri hules iatrikes -teoksen, jossa kuvattiin yli 600 lääkekasvia. Teos käännettiin monelle kielelle, muun muassa latinaksi otsikolla De Materia Medica.

Kasviperäiset lääkkeet ovat tärkeitä myös perinteisessä kiinalaisessa (TCM), japanilaisessa (Kampo) sekä intialaisessa (Ayurveda) lääketieteessä. Perinteiset rohdoslääkkeet ovat monimutkaisia luonteeltaan, ja niiden valmistajat kohtaavat suuria haasteita muun muassa tuotannossa ja laadunvarmistuksessa. Yhä useampi perinteinen kiinalainen lääkevalmiste on saanut myyntiluvan, ja valmisteen käyttö vaatii erityisosaamista.

Kun uusia lääkeaineita etsitään luonnosta, voidaan valita eri lähestymistapoja. Lähtökohteena voi olla eri kulttuurien parantajien tiedoista lähtevä etnofarmakologia. Tällöin on tärkeää selvittää, miten parantajat ovat valmistaneet hoitotuotteensa: milloin kasvit on kerätty, mitä kasvin osaa on käytetty, miten se on käsitelty ja kuinka tuote on valmistettu (esim. onko kasvi uutettu kylmään tai kuumaan veteen tai sekoitettu puuroon).

**Kuviossa 1** esitetään, kuinka lähtökasvista päädytään farmakologisesti vaikuttaviin lääkeaineisiin. Esimerkkinä on belladonna (*Atropa belladonna* L., syn. myrkkyykoiso, lemmonmarja), josta voidaan eristää ja edelleen synteettisesti muokata antikolinergisesti vaikuttavia aineita. Atropiinia ja skopolamiinia käytetään muun muassa silmätippoina silmäterän laajentamiseen. Skopolamiinilaastari toimii matkapahoinvoinnin estossa. Atropiini johdannaista ipratropiumia puolestaan käytetään inhalaationa keuhkoputkien supistumista estämään esimerkiksi keuhkoastmataudissa.

Kuvio 1. Lähtökasvista lääkeaineeksi, esimerkkinä belladonna (*Atropa belladonna* L.).

Ekologinen kemia tarkastelee sellaisia aktiivisia yhdisteitä, joita eri eliöt tuottivat hyvin pieninä pitoisuuksina pitääkseen niitä vaurioittavat muut eliöt poissa. Näistä hyvin tunnettu esimerkki on maabakteerien tuottamat antibiootit, uudempi kylmän veden sienien kemiallinen puolustautuminen barrettiinilla. Luonnossa esiintyviä myrkkyjä on käytetty lääkekehityksessä: muun muassa brasilialaisen kyykäärmeen myrkky oli ACE:n estäjien ja Tyynenmeren etanaeläimen myrkky N-tyypin kalsiuminestäjien kehittämisen lähtökohta.

Tutkija voi myös valita hyvin tunnetun farmakologisen kohteen ja etsiä yrityksen ja erehdyksen kautta aktiivisia yhdisteitä. Esimerkiksi Yhdysvaltojen kansallinen syöpäinstituutti (National Cancer Institute, NCI) aloitti 1960-luvulla hankkeen, jossa määritettiin kasvi- ja meriorganismeista saatavien uutteen teho syöpäsoluihin. Hankkeessa tutkittiin yli 30 000 erilaista uutetta. Lännessä marjakuusesta (*Taxus brevifolia* Nutt.) löytynyt paklitakseli rekisteröitiin uudeksi lääkeaineeksi vuonna 1993. Eräs Karibianmeren vaippaeläimestä saatu uute osoittautui hyvin tehokkaaksi syöpää vastaan. Myöhemmin havaittiin, että uutteen eristetty trabektediini syntyi kyseisen vaippaeläimen ja sen kanssa symbioosissa elävän mikrobin yhteisessä biosynteesissä. Trabektediinin tuottamiseen on käytössä semisynteettinen prosessi, joka alkaa *Pseudomonas fluorescens* -bakteerin fermentoimisesta.

### Malarialääke artemisiini perustuu perinteiseen kiinalaiseen lääkintään

Malarian aiheuttaa Plasmodium-loinen, ja sitä levittävät naaraspuoliset Anopheles-hyttyset. Loiset valtaavat veren punasolut ja aiheuttavat toistuvan horkkakuumeen, vakavissa tapauksissa kuoleman. Malariaan kuolee joka vuosi yli 400 000 ihmistä, heistä valtaosa on afrikkalaisia lapsia.

Malariaa on perinteisesti hoidettu alun perin kiinapuusta (*Cinchona officinalis* L., ns.jesuiittojen kuori; vanha inkojen kuumelääke) peräisin olevalla kiniinillä. Malarian ehkäisyä ja hoitoa vaikeuttaa malarialaisen lisääntyvä vastustuskyky käytössä oleville lääkkeille.

Kiinalaisessa perinteisessä lääketieteessä on Artemisia-lajeja suositeltu malarian hoitoon jo 340 eaa. Kasvin maanpäällisiä osia käytettiin kiinalaiseen lääkkeeseen nimeltä qinghao. Kesämarunan (*Artemisia annua* L.) aktiivisimman yhdisteen, artemisiinin, rakenne pystytettiin selvittämään vasta 1900-luvun loppupuolella, ja sen syntetisoiminen on edelleen hankalaa.

Artemisiinin etuna malarian hoidossa on sen lyhyt puoliintumisaika (muutamia tunteja), jolloin lääkeresistenssin kehittyminen on epätodennäköisempää kuin esimerkiksi klorokiinille, jonka puoliintumisaika on 2–3 viikkoa. Kiinalainen farmasian tutkija Tu Youyou sai vuoden 2015 lääketieteen Nobelin palkinnon artemisiinin kehittämisestä malarialääkkeeksi.

### **Lumikellon galantamiinista kehitettiin Alzheimerin taudin lääke**

Lumikellosta (*Galanthus woronowii* L. ja *G. nivalis* L.) eristettiin galantamiini (isokinoliini-alkaloidi) alun perin 1950-luvun alussa Neuvostoliitossa. Siellä myös osoitettiin galantamiinin kyky estää asetyylikolinesteräasia. Tämän seurauksena Alzheimerin taudista johtuva dementia sairastavien kolinergisen järjestelmän toiminta paranee, jolloin taudista johtuvat oireet lievenevät ja potilaat pärjäävät paremmin päivittäisissä toiminnoissaan.

Galantamiinia osataan nykyään valmistaa synteettisesti. Sitä on kuitenkin edelleen edullisempaa eristää *Narcissus*-lajien kukkasipuleista (esim. *Narcissus pseudonarcissus* L. lajikkeet Ice Follies ja Carlton).

### **Gilaliskon syljestä apua diabeteksen hoitoon**

Gila viittaa toisaalta Arizonassa virtaavan joen nimeen ja toisaalta gilaliskon ulkonäköön (Gila monster). Amerikan eri alkuperäiskansat ovat ajatelleet, että gilaliskoilla on joko parantavia tai paholaismaisia ominaisuuksia.

Gilalisko (*Heloderma suspectum*) on 40–60 cm pitkä, kömpelösti liikkuva myrkyllinen lisko, joka kylmällä säällä paastoa ja pitää yllä elintoimintojaan varastoimansa rasvan avulla. Sen syljessä on eksendiini-4-peptidiä, joka eristettiin Yhdysvalloissa vuonna 1992. Kyseisen peptidin synteettinen versio, eksenatidi, vaikuttaa samalla tavalla kuin ihmisen oma suolistohormoni GLP-1. Eksenatidia käytetään tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

## Vihreän teen katekiineja kondyloomien hoitoon

Vihreää teetä (*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze) on käytetty Kiinassa jo tuhansia vuosia, ja siellä sitä pidetään edelleen terveyttä parantavana. Vihreän teen sisältämät polyfenoliset yhdisteet ovat olleet viime aikoina länsimaissakin mielenkiinnon kohteina, ja esimerkiksi niiden mahdollista yhteyttä ateroskleroosiin on selvitetty epidemiologisissa tutkimuksissa.

Vihreän teen katekiineja sisältävää voidetta käytetään HPV-viruksen aiheuttamien genitaali- ja anaalialueiden kondyloomien eli visvasyylien hoitoon. Voiteen vaikuttava aine on puhdistettu ja vakioitu vihreän teen lehdistä valmistettu vesikuivauute. Katekiinien osuus (-)-epigallokatekiinigallaatiksi laskettuna on 55–72 mg yhdessä grammassa voidetta.

## Luonto on ehtymätön uusien lääkkeiden lähde

Uudet lääkeainekohteet sekä lääkekehityksen innovaatioalueet koskevat yhtälailla luonnosta peräisin olevia ja synteettisesti kehitettyjä lääkemolekyylejä. Sitä mukaa kuin sairauksien syyt tunnistetaan, tarjoutuu lääkekehitykselle uusia kohdemolekyylejä.

Ihmisten lääkevasteet ovat erilaisia muun muassa perinnöllisestä vaihtelusta johtuen, mikä tulisi huomioida myös yksilöllisissä annostelutavoissa. Nanopartikkelit ja tulostettavat lääkkeet saattavat tuoda annosteluun lisää tarkkuutta. Myös hoitovasteen seuranta tullee tulevaisuudessa helpommaksi.

Vaikka kaikkiin sairauksiin tai niiden tunnistettuihin kohdemolekyyleihin ei ole vielä löydetty uusia mullistavia lääkeaineita, etsintä jatkuu kiivaana. Myös vanhoja lääkemolekyylejä (esim. asetyylisalisyylihappo) hyödynnetään uusilla käyttöalueilla.

Luonto on ehtymätön aarreaitta, joka mahdollistaa yhä uusien lääkemolekyylien löytymisen. Tutkimuksen tuloksena löydetään myös uusia luonnonyhdisteiden lähteitä, esimerkkinä sienen kanssa symbioosissa elävien mikrobien tuottamat antimikrobiset aineet. Luonnossa yhdessä esiintyvät yhdisteet toimivat usein yhdessä. Tähänkin periaatteeseen ollaan ehkä palaamassa, kuten vihreän teen katekiinien tapauksessa.



**Pia Vuorela**

Farmaseuttisen biologian professori  
Helsingin yliopisto



**Adyary Fallarero**



Dosentti, yliopistonlehtori  
Helsingin yliopisto, farmasian tiedekunta

## KIRJALLISUUTTA

Bohlin L, ym. Läkemedel från naturen - En integrerad del av medicinen. Apotekarsocieteten 2013.

Fallarero A, ym. How to translate a bioassay into a screening assay for natural products: General considerations and implementation of antimicrobial screens. *Planta Med* 2014; 80: 1182–99.

Fyhrquist, Pia. Etnofarmakologia voi auttaa löytämään uusia lääkeaineita luonnosta. *Sic!* 2016; 6(3): 21–23.

([http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/3\\_2016/luonto-ja-laake/etnofarmakologia-voi-auttaa-loytamaan-uusia-laakeaineita-luonnosta](http://sic.fimea.fi/arkisto/2016/3_2016/luonto-ja-laake/etnofarmakologia-voi-auttaa-loytamaan-uusia-laakeaineita-luonnosta))

Indraningrat AAG, ym. Bioprospecting sponge-associated microbes for antimicrobial compounds. *Mar Drugs* 2016; 14, 87: 1–66.

Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod* 2016; 79: 629–61.

Samuelsson G, Bohlin L. *Drugs of natural origin – A treatise of pharmacognosy*. Stockholm: Apotekarsocieteten 2015.

Sandler N, ym. Towards fabrication of 3D printed medical devices to prevent biofilm formation. *Int J Pharm* 2014; 459: 62–4.

Vuorela P, ym. Natural products in the process of finding new drug candidates. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1375–89.